



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Joana Manuela Ribeiro da Silva
Artrite Idiopática Juvenil Sistémica
versus Doença de Still: implicação dos
critérios de classificação no
prognóstico e terapêutica

Março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Joana Manuela Ribeiro da Silva
Artrite Idiopática Juvenil Sistémica
versus Doença de Still: implicação dos
critérios de classificação no
prognóstico e terapêutica

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Reumatologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutora Iva Humberta Oliveira Brito

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Reumatológica Portuguesa

Março, 2014

FMUP

Declaração de Integridade



Projeto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Joana Mariana Ribeiro da Silva, abaixo assinado, nº mecanográfico 080802095, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2024

Assinatura conforme cartão de identificação:

Joana Mariana Ribeiro da Silva

Declaração de Reprodução



Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

NOME

Joana Manuela Ribeiro da Silva

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13808416

joanauiupi@hotmail.com

919574442

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

080801095

2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Reumatologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Artrite Idiopática Juvenil Sistémica versus Doença de Still: implicação dos critérios de classificação no prognóstico e terapêutica

ORIENTADOR

Doutora Iva Humberta Oliveira Brito

COORDINADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Joana Manuela Ribeiro da Silva

Dedicatória

Dedico esta tese de mestrado aos meus pais, irmãos e namorado.

Índice Geral

Declaração de Integridade	3
Declaração de Reprodução	4
Dedicatória	5
Índice Geral	6
Resumo.....	8
Lista de Siglas	10
Lista de Tabelas	12
Introdução.....	13
Fisiopatologia	14
Pertinência da alteração dos critérios (AIJs versus Doença de Still).....	16
Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica	16
Doença de Still do Adulto.....	17
Implicações da terminologia no tratamento.....	20
Conclusão	22
Bibliografia	23
Tabelas	29
Agradecimentos	31
ANEXOS	32

Título: Artrite Idiopática Juvenil Sistémica versus Doença de Still: implicação dos critérios de classificação no prognóstico e terapêutica

Title: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis versus Still's Disease: classification criteria in prognosis and therapeutic

Título para rodapé: Artrite Idiopática Juvenil Sistémica vs. Doença de Still

Tipo de Artigo: Artigo de Revisão

Autores: Joana Manuela Ribeiro da Silva¹; Iva Humberta Oliveira Brito¹

Afiliação: ¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Informações para correspondência:

Morada: Rua da Barragem 155, 4575-322 Torrão - Marco de Canaveses;

Contato: 919574442;

Correio eletrónico: joanaiupi@hotmail.com;

Resumo

Introdução: A Artrite Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs) é uma doença inflamatória sistémica rara que corresponde a um subtipo de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) segundo a Classificação de Edmonton. Distingue-se de outros subtipos pela sua fisiopatologia, envolvimento sistémico extra-articular e tratamento. Esta entidade apresenta marcadas semelhanças com a Doença de Still do Adulto (DSA), diferindo desta sobretudo na objetivação de artrite como critério de diagnóstico.

Objetivo: Constatar as semelhanças entre a AIJs e a DSA perspetivando os benefícios de uma alteração aos critérios de Classificação.

Métodos: Foram pesquisados artigos científicos escritos em Português ou Inglês, obtidos na base de dados da Pubmed e publicados entre 1992 e 2014 pelas seguintes palavras-chave “Juvenile idiopathic arthritis”, “Systemic juvenile idiopathic arthritis”, “Still’s Disease”, “Adult-Onset Still’s Disease” tendo sido selecionados os considerados clínica e historicamente mais relevantes.

Resultados: A fisiopatologia da AIJs tem diferenças marcadas em relação a outros subtipos de AIJ, havendo uma contribuição mais proeminente da imunidade inata, com aumento da produção de interleucinas (IL- 1, IL-6 e IL-18). A AIJs apresenta, de fato, semelhanças fisiopatológicas, analíticas e clínicas com a DSA. No que diz respeito aos critérios de diagnóstico em vigor, os de Edmonton para AIJs e os de Yamaguchi para DSA, estes diferem sobretudo na objetivação de artrite, como critério essencial na Classificação de Edmonton, enquanto segundo a Classificação de Yamaguchi, é necessária apenas a presença de artralgia. A obrigatoriedade de artrite à apresentação

inicial leva a um atraso diagnóstico em doentes que se apresentam com as outras características de AIJs. No que concerne ao tratamento, existem atualmente novos fármacos que são usados na AIJs, permitindo uma terapêutica mais dirigida naqueles em que os sintomas sistémicos são o principal problema a longo prazo.

Conclusões: A mudança de designação de Artrite Idiopática Juvenil Sistémica para Doença de Still poderá levar a um diagnóstico mais atempado e assertivo, que não exclui uma situação clínica altamente sugestiva de AIJs pela ausência de artrite na fase inaugural.

Palavras-chave: Artrite Idiopática Juvenil Sistémica; Doença de Still do Adulto

Lista de Siglas

AIJ - Artrite Idiopática Juvenil

AIJs - Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica

ACR - American College of Rheumatology

AINEs - Anti-inflamatórios não-esteróides

ANA - Anticorpos anti-nucleares

AST - aspartato aminotransferase

CID - Coagulação Intravascular Disseminada

DHL - Desidrogénase do lactato

DMARDs - Medicamentos Anti-Reumáticos Modificadores da Doença

DSA - Doença de Still do Adulto

FR - Fator Reumatóide

FR+ - Fator Reumatóide positivo

FR- - Fator Reumatóide negativo

HLA - Human Leucocyte Antigen

IL - Interleucina

MDglobal - Avaliação médica global da doença

NK - Natural Killer

PCR - Proteína C Reativa

PPAR γ - Peroxisome proliferator-activated receptor

SAM - Síndrome de Ativação Macrofágica

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α

Lista de Tabelas

Tabela I - Alterações analíticas na AIJs

Tabela II - Critérios de Yamaguchi

Tabela III - Comparação das características dos critérios de Edmonton e Yamaguchi

Introdução

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença reumática inflamatória mais comum na criança com uma prevalência de 1/1000.¹ Corresponde a uma artrite de etiologia desconhecida que se inicia antes dos dezasseis anos de idade, persiste por mais de seis semanas e atinge pelo menos uma articulação. Para o seu diagnóstico é necessária a exclusão de outras entidades mais frequentes como infeção, tumor e condições inflamatórias mais comuns.²

Os critérios de classificação atualmente adotados, os Critérios de Edmonton, baseiam-se em manifestações clínicas e analíticas nos primeiros seis meses de doença, subdividindo a AIJ em sete subtipos: artrite sistémica, oligoarticular (persistente ou extensiva), poliarticular com Fator Reumatóide positivo (FR+), Poliarticular com Fator Reumatóide negativo (FR-), artrite associada a entesite, artrite psoriática e artrite que não corresponde a nenhuma forma acima descrita ou que corresponde a duas ou mais formas (inclassificável).³

A Artrite Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs) caracteriza-se por febre, linfadenopatia, rash cutâneo maculo-papular, artrite e serosite.⁴ Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes assentam em anomalias nas vias de imunidade inata em comparação com outros subtipos de AIJ em que a imunidade adaptativa desempenha um papel proeminente. Assim sendo, as citocinas que contribuem para o aparecimento e perpetuação do processo inflamatório na AIJs são também distintas dos outros subtipos de AIJ.⁵ O reconhecimento recente do papel destas citocinas permite, sobretudo no que diz respeito à terapêutica, uma abordagem mais específica e assertiva.⁶

Os critérios de diagnóstico de AIJs implicam necessariamente a presença de artrite à apresentação, ao contrário da Doença de Still do Adulto (DSA) em que, segundo os critérios de Yamaguchi, apenas a presença de artralgia por mais de duas semanas é necessária.^{3,7}

Uma vez que a artrite pode aparecer em qualquer momento da doença, não raramente alguns anos após o início da sintomatologia sistêmica, a sua ausência na fase inaugural não deveria ser critério de exclusão numa situação clínica altamente sugestiva. Deste modo, uma revisão a estes critérios que permita um diagnóstico definitivo mais assertivo e atempado e que possibilite uma instituição mais precoce da terapêutica e um melhor prognóstico é pois pertinente.⁸

Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da AIJs ainda não esteja completamente esclarecida acredita-se que a AIJs difere de outros subtipos de AIJ relativamente à sua etiologia. Um diferente perfil de suscetibilidade específica dos genes *Human Leucocyte Antigen* (HLA)-alelos do HLA classe I e II, determinadas citocinas e genes imunológicos estão envolvidos neste subtipo.⁵

O papel da imunidade adaptativa pode ser limitado quando comparado com outras formas de AIJ e a contribuição da imunidade inata parece ter um papel mais proeminente. Deste modo, a sobre-expressão de interleucinas (IL) como a IL-1, IL-6, IL-18 e de proteínas de ligação do cálcio como S100A18, S100A9 e S100A12 aponta para um aspeto inovador em relação à patogénese da AIJs, apoiando a hipótese desta ser considerada uma síndrome auto-inflamatória, ao invés de uma doença auto-imune.^{9,10}

Com efeito, o estudo genómico através de estudos de *microarray*, (que permitem a avaliação simultânea de milhares de genes), demonstrou que na AIJs há uma supra-regulação das vias da imunidade inata incluindo as citocinas IL-1, IL-6 e vias de sinalização dos *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR γ) e uma baixa regulação de genes que envolvem as células *Natural Killers* (NK), linfócitos T e processos biológicos relacionados com apresentação antigénica HLA-classe II.¹¹

A presença de um aumento de monócitos e neutrófilos no sangue periférico, sobretudo na fase ativa da doença atestam o seu papel como principais células efetoras, ao contrário das outras formas de AIJ, nas quais a presença do aumento de linfócitos é determinante.¹²

Em relação ao papel das citocinas, a IL-6 está elevada no sangue periférico e no líquido sinovial dos pacientes com AIJs e os níveis desta parecem ter uma boa correlação com a atividade da doença, nomeadamente em determinadas características clínicas como trombocitose, anemia microcítica, atraso de crescimento e osteopenia.¹³ A IL-1 é encontrada ao nível das células polimorfonucleares no sangue periférico assim como vários elementos da superfamília IL-1, representando estes importantes mediadores da cascata inflamatória. Embora a origem do excesso de IL-1 permaneça obscura, a verdade é que o uso de antagonistas do recetor IL-1Ra demonstrou capacidade de neutralizar os efeitos desta citocina, o que é um fator a favor do envolvimento da IL-1 em parte das características da AIJs.¹⁴ A IL-18 é um membro da superfamília IL-1, produzida pelos macrófagos e monócitos. Os níveis plasmáticos de IL-18 mostram-se significativamente aumentados na fase ativa de AIJs e na Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), uma complicação temida das doenças

reumáticas e em particular da AIJs onde ocorre em cerca de 10% dos casos, que se caracteriza por febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, doença hepática severa, coagulação intravascular disseminada (CID) e envolvimento neurológico. Este aumento da IL-18 correlaciona-se positivamente com o aumento da Proteína C Reativa (PCR), aspartato aminotransferase (AST), ferritina e desidrogenase do lactato (DHL).¹⁵

Pertinência da alteração dos critérios (AIJs versus Doença de Still)

Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica

Em relação à AIJs, que afeta 4-15% dos doentes com AIJ, sabe-se que a maioria das vezes a sintomatologia começa antes dos 10 anos de idade e tem igual incidência em ambos os sexos, exceto antes dos doze meses de idade em que afeta principalmente o sexo feminino. A AIJs é definida como uma artrite de pelo menos seis semanas de evolução com, ou precedida, de febre típica, com mais de duas semanas de evolução, marcada por picos febris de mais de 39 °C uma ou duas vezes ao dia que rapidamente retornam aos valores normais, acompanhada de uma ou mais das seguintes características: rash cutâneo maculopapular salmonado evanescente, adenomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia ou serosite.^{2,16,17}

A evolução da doença é variável, com cerca de 30% dos pacientes tendo um episódio único, com evolução de vários meses, sem sequelas e sem recidivas, 20% apresentam episódios recorrentes intercalados com fases de remissão e 50% apresentam evolução persistente. Destes últimos, metade mantêm uma poliartrite a longo prazo, sem sinais sistêmicos e a outra metade tem um curso clínico com sinais sistêmicos e articulares.¹⁸

Em relação às alterações analíticas, estas são inespecíficas e comuns à maioria dos processos inflamatórios. (Tabela I) A exuberância das manifestações sistêmicas obriga a um estudo invariavelmente exaustivo, tratando-se sempre de um diagnóstico de exclusão.¹⁹

Não obstante, há pacientes que não podem ser classificados como tendo AIJs, uma vez que desenvolvem as mesmas características sistêmicas mas não desenvolvem artrite, apresentando apenas artralgia. Este subgrupo de doentes não possui uma definição taxonómica para a sua doença.⁸

Doença de Still do Adulto

A DSA é uma entidade clínica semelhante à AIJs com uma prevalência de 1,5 casos por 100.000-1.000.000 pessoas, ocorrendo em todo o mundo.²⁰ A doença afeta principalmente os jovens e apresenta uma distribuição bimodal com dois picos: o primeiro dos 16-25 anos e o segundo entre os 35-45 anos.²¹ Dada a sua raridade, o conhecimento sobre esta doença surgiu principalmente por análises de casos isolados e séries pequenas de doentes. Além da baixa incidência, as manifestações sistêmicas muito variáveis e pouco específicas e a inexistência de critérios de diagnóstico uniformemente aceites contribuem para que esteja possivelmente subdiagnosticada.²²

Alguns estudos têm sido realizados no sentido de encontrar fatores genéticos, infecciosos ou ambientais, que possam estar implicados na génese da DSA. Com efeito, na base das alterações fisiopatológicas parece estar uma hiperativação dos linfócitos TH1 em detrimento dos TH2. Um perfil citocínico que envolve IL-1, IL-6, IL-18 e Fator Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa) por norma está altamente elevado na fase ativa da doença. À IL-18 é atribuído um papel central nas manifestações da doença, como

eventual desencadeador da liberação de outras citocinas e mediador da lesão hepatocelular. Há uma correlação positiva entre os níveis de IL-18 e os níveis de ferritina sérica nesta fase.^{23,24}

Os principais sintomas desta patologia são febre elevada (superior a 39°C) quotidiana ou bidiária (98,6% casos) que aparece principalmente ao fim da tarde ou à noite com retorno a temperaturas normais ou valores sub-febris no mesmo dia, artralgia ou artrite (83,7%), rash cutâneo (83,2%), odinofagia (69,8%), linfadenopatia (56,0%), anemia (62,6%), esplenomegalia (43,5%) e hepatomegalia (39,3%). O rash cutâneo é tipicamente maculopapular evanescente, salmonado e aparece frequentemente durante os picos febris, predominantemente no tronco ou região proximal dos membros com raro envolvimento da face e membros distais. Em relação à artralgia/artrite as articulações mais comumente envolvidas são as dos joelhos, punhos, tibiotársicas e cotovelos.²²

A SAM, que se caracteriza por ativação e proliferação descontrolada de linfócitos T e macrófagos da medula óssea, sistema reticulo-endotelial e sistema nervoso central também pode estar presente em casos mais graves. A SAM é uma complicação temida das doenças reumáticas, especialmente da AIJs. Esta também tem sido relatada na DSA. A hemofagocitose observada no aspirado de medula óssea e biópsia permite o diagnóstico, embora possa ser constatada com maior frequência nas biópsias do fígado, gânglios linfáticos ou baço.^{25,26}

No que diz respeito aos exames complementares de diagnóstico, as alterações laboratoriais que podem ocorrer na DSA são inespecíficas, comuns à maioria dos processos inflamatórios e sobreponíveis às encontradas na AIJs, nomeadamente a

leucocitose marcada (maior que 15000 U/L), havendo um predomínio de neutrófilos na sinovial e serosas, o aumento da velocidade de sedimentação, a elevação da PCR, a anemia normocítica normocrômica e a trombocitose reativa. Os anticorpos antinucleares (ANA) e o Fator Reumatoide (FR) são normalmente negativos. O aparecimento de pancitopenia no estudo analítico deve alertar para a Síndrome Hemofagocitária.^{7,27} Na DSA existe uma importante correlação entre os níveis de ferritina e a atividade inflamatória da doença. Embora a ferritina se encontre elevada em vários distúrbios auto-imunes e infecciosos, na DSA esta elevação tende a ser mais marcada em 70% dos pacientes e parece estar relacionada com uma produção aumentada pelas células do sistema reticuloendotelial, por maior libertação dos hepatócitos lesados e por estimulação direta de citocinas como a IL-1, IL-6, IL-18 e TNF-alfa. Esta ferritinemia correlaciona-se bem com a atividade inflamatória da doença sendo um bom marcador de resposta terapêutica, assim como a sua fração glicosilada que está diminuída em estados inflamatórios.²⁸

Existe claramente uma sobreposição clínica e analítica da AIJs com a DSA, inclusive no que diz respeito à etiopatogenia.²⁹ Em relação aos critérios de diagnóstico em vigor para a Doença de Still, os critérios de Yamaguchi são os que apresentam maior sensibilidade e especificidade.³⁰ A inclusão da ferritina sérica e da sua fração glicosilada proposta como critério por *Fautrel et al.* não foi consensual por conferir menor sensibilidade. Assim sendo nenhum marcador serológico específico foi identificado até agora e o diagnóstico de DSA ainda conta com a exclusão de outros diagnósticos mais prováveis.³¹

Yamaguchi determinou oito critérios para o diagnóstico de DSA, quatro major e quatro minor. Para o diagnóstico é necessária a presença de pelo menos cinco dos oito critérios sendo que no mínimo dois deles devem ser critérios major. Para além destes critérios salientou a importância desta patologia se tratar de um diagnóstico de exclusão que apenas deve ser considerada após negatividade de outras patologias mais frequentes (infecção, tumores, doenças do tecido conjuntivo).⁷ (Tabela II)

Existe uma clara semelhança entre a AIJs e a DSA nas várias vertentes clínicas e analíticas, divergindo sobretudo na objetivação de artrite como critério diagnóstico obrigatório na AIJs segundo a classificação de Edmonton, condição esta não necessária nos critérios de Yamaguchi.^{3,32} (tabela III)

Tendo em conta que, pelo menos em alguns pacientes com AIJs, a artrite pode ser uma manifestação discreta ou tardia, havendo relatos de atrasos de até 10 anos no início desta, a sua ausência na fase inaugural não deve ser critério de exclusão num paciente que se apresente com um quadro clínico altamente sugestivo.³²

Assim sendo, a aplicação rigorosa dos critérios de Edmonton pode levar a um atraso inaceitável no diagnóstico e tratamento desta patologia. Por analogia com a sua congénere no adulto, seria pois pertinente a sua alteração de designação de Artrite Idiopática Juvenil Sistémica para Doença de Still.⁸

Implicações da terminologia no tratamento

Embora a fisiopatologia da AIJs ainda não esteja completamente esclarecida, sabe-se atualmente que determinadas interleucinas como a IL-1 e a IL-6 têm um importante papel na patogénese desta síndrome auto-inflamatória. Deste modo

agentes que possam neutralizar os efeitos destes mediadores inflamatórios, como o anakinra (antagonista do recetor IL-1) e o tocilizumab (antagonista do recetor IL-6) têm sido utilizados de modo crescente no tratamento da AIJs levando a um aumento significativo da quantidade de dados publicados sobre a sua eficácia.^{6,33}

Na AIJs, ao contrário de outros subtipos de AIJ, os medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) não-biológicos como o metotrexato e biológicos como o anti-TNF alfa demonstraram pouco interesse no tratamento dos sintomas sistémicos. Com efeito, segundo a atualização das recomendações da *American College of Rheumatology* (ACR) de 2013, foram tidos em conta os fenótipos mais comuns associados com a AIJ sistémica e os fármacos mais adequados. Em relação a 2011, novos fármacos são incluídos como tendo interesse no tratamento da AIJs como o rilonacept e o canakinumab (inibidores da IL-1) e o tocilizumab (antagonista do recetor IL-6).³⁴ No tratamento da sintomatologia sistémica de um doente com uma avaliação médica global da doença (MDglobal) superior ou igual a 5 em 10, a anakinra, juntamente com os glicocorticóides e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) revela interesse no tratamento inicial, sendo também recomendada para pacientes que mantêm doença ativa após monoterapia com glicocorticóides ou com AINEs.^{35,36} Nos pacientes em que a artrite se apresenta como o principal problema a longo prazo, sem sintomatologia sistémica, o metotrexato, AINEs e glicocorticóides constituem a terapêutica inicial.^{37,38} Também neste fenótipo a anakinra demonstrou eficácia, o que sugere o seu interesse tanto na doença sistémica como articular.³⁹ Faltam estudos de eficácia que permitam aprovar outros inibidores IL-1 (canakinumab e rilonacept) como primeira linha.⁴⁰ Também o tocilizumab, apesar de promissor no

tratamento não é considerado como primeira linha devido à falta de estudos do seu efeito no SAM, o qual continua a ser uma complicação temida da AIJs.⁴¹ Grande parte dos dados publicados são baseadas em opiniões de especialistas. É necessário ter em conta que estas diretrizes são consideradas recomendações e que a decisão da prescrição deverá ser eletiva e baseada nas principais manifestações clínicas.⁴²

Em relação ao tratamento da DSA este baseia-se sobretudo na corticoterapia, AINEs e DMARDs, reservando-se o anakinra e o tocilizumab a pacientes refratários.⁴³

Conclusão

A AIJs é um subtipo da AIJ, que difere substancialmente das outras formas quer na sua fisiopatologia quer nas manifestações clínicas e abordagem terapêutica.

Trata-se pois de uma síndrome auto-inflamatória em tudo semelhante à DSA, o que nos leva a crer que possam corresponder a uma mesma doença, diagnosticada em faixas etárias diferentes e com critérios de classificação distintos.

Numa patologia associada a marcada mortalidade e morbilidade como a AIJs é essencial um diagnóstico atempado, pelo que uma situação clínica altamente sugestiva de AIJs, mesmo na ausência de artrite, não poderá deixar de ser considerada. Deste modo uma revisão dos critérios permitirá uma mais rápida deteção da patologia em causa e uma instituição mais precoce da terapêutica visando um melhor prognóstico.

Perspetivando uma alteração na designação de Artrite Idiopática Juvenil Sistémica para Doença de Still esperamos contribuir para um diagnóstico mais assertivo e atempado de todos aqueles afetados por esta patologia.

Bibliografia

1. Andersson Gare B. Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:367–374.
2. Prakken B , Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet* 2011; 377: 2138-2149.
3. Hofer M, Southwood TR., Classification of childhood arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:379-396.
4. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:245–271.
5. Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44:1350-1353.
6. Vastert SJ1, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:655-664.
7. Hu Q, Yan Z, Zhong J. Adult-onset Still's disease: how to make a diagnosis in an atypical case. *Rheumatol Int*. 2012; 32:3299-3302.
8. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1437-1439.
9. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201:1479-1486.

10. Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, Kellam P, Woo P. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1954-1965.
11. Allantaz F1, Chaussabel D, Stichweh D, et al. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2007;204:2131-2144.
12. Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3793-3804.
13. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol.* 1998;25:203-207.
14. Stock CJ, Ogilvie EM, Samuel JM. Comprehensive association study of genetic variants in the IL-1 gene family in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2008;9:349–357.
15. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology.* 2010;49:1645–1653.
16. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis--from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:121-125.
17. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: Data from the Pennsylvania systemic onset juvenile arthritis registry (Pasojar). *J Rheumatol.* 2008;35:343–348.

18. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
19. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:56-59.
20. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:587-590.
21. Kurasawa M, Kotani K, Kurasawa G, Shida K, Yamada S, Tago T. Adult-onset Still's disease in a patient over 80 years old successfully treated with low-dose methotrexate therapy. *Age Ageing*. 2007;36:104-106.
22. Cabanelas N, Ferreira P, Esteves MC, Roxo F. New insights in adult Still disease's knowledge. *Acta Med Port*. 2011;24:183-192.
23. Chen DY1, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2004;31:2189-2198.
24. Choi JH, Suh CH, Lee YM, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2422-2427.
25. Owlia MB, Soleimani H, Mortazavizadeh M. Macrophage activation syndrome (MAS) and Thrombotic Thrombocytopenia Purpura (TTP): Are they from a single spectrum? *J Indian Acad Community Med* 2005;6:337-340.
26. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit*. 2008;14:RA27-36.

27. Efthimiou P1, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564-572.
28. Meijvis SC, Endeman H, Geers AB, ter Borg EJ. Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. *Neth J Med.* 2007;65:212-214.
29. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, et al. Multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:639-644.
30. Yamaguchi M1, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992 ;19:424-430.
31. Fautrel B1, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:194-200.
32. Kumar S, Kunhiraman DS, Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of "suspected" systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012 Nov 23. doi: 10.1186/1546-0096-10-40.
33. Sikora KA1, Grom AA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:640-646.
34. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, et al; American College of Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2499-2512.
35. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with

- systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747–754.
36. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011;63:545–555.
37. Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review. *Rheumatol Int* 2011;31:749–756.
38. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1349–1356.
39. Swart JF, Barug D, Mohlmann M, Wulffraat NM. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1743–1752.
40. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367: 2396–2406.
41. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385–2395.
42. DeWitt EM1, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1001-1010.

43. Al-Homood IA. Biologic treatments for adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53:32-38.

Tabelas

Tabela I - Alterações analíticas na AIJs

Sem alterações analíticas específicas
Síndrome inflamatório (VS \geq 100 mm)
PCR ($>$ 100 mg/L)
Lecucitose com neutrofilia
Anemia inflamatória
Trombocitose ($>$ 600000/mm ³)
Hipergamaglobulinemia
Ferritina – elevada
ANA e FR – negativos

Legenda: VS - velocidade de sedimentação; PCR - Proteína C Reativa; ANA - Anticorpos anti-nucleares; FR - Fator Reumatóide

Tabela II - Critérios de Yamaguchi

Critérios Major	Critérios Minor	Critérios de exclusão
Artralgia com duração $>$ 2 semanas	Odinofagia	Infeção
Febre $>$ 39°C com duração $>$ 1 semana	Linfadenopatia e/ou esplenomegalia	Malignidade
Rash típico*	Testes de função hepática alterados	Doenças inflamatórias
Leucocitose $>$ 10000/mm ³ incluindo $>$ 80% granulócitos	FR e ANA negativos	

*Rash pruriginoso salmonado macular ou maculopapular (normalmente no tronco ou região proximal dos membros quando febril)

Legenda: FR - Fator Reumatóide; ANA - Anticorpos anti-nucleares;

Tabela III - Comparação das características dos critérios de Edmonton e Yamaguchi

Critérios de Edmonton	Critérios de Yamaguchi
Artrite em uma ou mais articulações precedida por febres diárias com a duração de pelo menos 2 semanas e acompanhada por um ou mais dos seguintes:	Critérios Major
Rash eritematoso evanescente	Artralgia com duração > 2 semanas
Linfadenopatia	Febre > 39°C com duração > 1 semana
Hepatoesplenomegalia	Rash típico*
Serosite	Leucocitose > 10000/mm ³ incluindo > 80% granulócitos
Critérios de exclusão	Critérios Minor
Psoríase ou história de psoríase no familiar de 1º grau	Odinofagia
Artrite com início após os 6 anos de idade num homem HLA-B27	Linfadenopatia e/ou esplenomegalia
Espondilite anquilosante, artrite relacionada com entesite, sacroileíte com DII, síndrome de Reiter, uveíte anterior aguda ou história de uma destas doenças em familiar de 1º grau	Testes de função hepática alterados
Presença de fator reumatóide IgM em pelo menos 2 ocasiões separadas por 3 meses	FR e ANA negativos
	Critérios de exclusão
	Infeção
	Malignidade
	Doenças inflamatórias

Legenda: HLA-B27 - *Human Leucocyte Antigen*-B27;

DII - Doença Inflamatória Intestinal; IgM - Imunoglobulina M; FR - Fator Reumatóide; ANA - Anticorpos anti-nucleares;

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Iva Brito, pela disponibilidade e atenção sempre demonstrada em cada etapa da execução desta monografia. A sua experiência, calma e objetividade são qualidades a destacar como orientadora e foram essenciais à realização deste trabalho. O meu obrigada pelo profissionalismo com que me orientou no decorrer de todos estes meses.

ANEXOS

Normas de publicação

Objectivos e âmbito

A Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) é uma publicação científica internacional, revista por pares, abrangendo aspectos clínicos e experimentais das doenças reumáticas. São publicados artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, imagens em Reumatologia, cartas ao editor e artigos que visam melhorar a Prática Clínica (recomendações e protocolos clínicos, por exemplo).

A ARP foi fundada em 1973 como órgão científico oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em N Engl J Med 1991; 324: 42428 e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da ARP segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos, disponíveis em http://www.councilscienceeditors.org/files/public/entire_whitepaper.pdf.

A ARP publica preferencialmente artigos escritos na língua Inglesa, mas artigos em língua Portuguesa também poderão ser submetidos para avaliação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas, são da exclusiva responsabilidade do(s) autor(es).

Os artigos submetidos devem ser originais e não podem ter sido publicados previamente.

Os artigos publicados constituirão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no seu todo ou em parte, sem a prévia autorização dos editores.

A Revista está indexada no PubMed/Medline e os seus artigos estão disponíveis online na íntegra, com acesso aberto e gratuito.

Instruções para submissão de artigos

A Acta Reumatológica Portuguesa oferece aos autores um sistema de submissão e revisão de artigos a funcionar exclusivamente *online*. Acedendo ao *website* da ARP (www.actareumatologica.pt) os autores poderão submeter os seus artigos e acompanhar o seu estado no processo de revisão. Os autores serão notificados por email no próprio dia em que o(s) seu(s) artigo(s) sofra(m) alterações relevantes durante o processo editorial.

De modo a submeter um manuscrito, os autores deverão **criar uma conta de utilizador**:

- Aceder ao *website* da ARP (www.actareumatologica.pt), clicar no *link* “Entrar”, seguido de “Registo” e seguir cuidadosamente todas as instruções fornecidas. Um email de activação será enviado para a sua conta de email. Para activar a conta ARP é necessário seguir o *link* fornecido no corpo desse email, que automaticamente o redirecionará para uma mensagem de registo no *website* da ARP.

Após a criação de uma conta ARP, os autores poderão **submeter e acompanhar o progresso do(s) seu(s) artigo(s)**:

- Aceder ao *website* da ARP (www.actareumatologica.pt), entrar na area privada e clicar no link "*Submeter artigo*". Preencher o formulário seguindo as instruções cuidadosamente.

Instruções aos autores

Para evitar atrasos no processo de revisão, leia cuidadosamente as instruções e assegure-se de que o seu manuscrito está de acordo com os requisitos da ARP antes de submeter (número de palavras e formato).

- Título do artigo: o título deve descrever brevemente o conteúdo do artigo. Não devem ser usadas abreviaturas. Deve ser indicado um curto título para rodapé. Nos artigos escritos em português é necessário incluir o título em inglês.

- Nome dos autores e afiliações

- Informações do autor responsável pela correspondência: nome, morada, telefone e endereço electrónico

- Resumo: com um máximo de 350 palavras ,deve incluir objectivos, material e métodos, resultados e conclusões. Para os casos clínicos o limite de palavras é 180.

Tipos de artigo:

- **Editoriais**: Os Editoriais serão solicitados por convite do Editor e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos Editoriais não deverá exceder as 1200 palavras, um máximo de 15 referências e pode conter uma figura ou tabela.
- **Artigos de Revisão**: Preferencialmente, os Artigos de Revisão serão também solicitados pelo Editor. No entanto, os autores interessados em apresentar um Artigo de Revisão podem contactar o Editor para discussão dos temas a apresentar no artigo, o qual não deverá exceder as 4000 palavras, 6 Tabelas ou Figuras e 100 referências;
- **Artigos Originais**: O texto dos Artigos Originais deve ser apresentado com uma Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão. Não deverá exceder as 4000 palavras, 6 Tabelas ou Figuras e 60 referências;
- **Prática Clínica**: O texto dos artigos de Prática Clínica deve ser apresentado com uma Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão. Não deverá exceder as 4000 palavras, 6 Tabelas ou Figuras e 60 referências;
- **Casos Clínicos**: O texto dos Casos Clínicos deverá ser apresentado com uma Introdução, Caso Clínico e Discussão. Os Casos Clínicos deverão ser acompanhados de figuras ilustrativas/tabelas (máximo de 6), não deverão exceder as 2000 palavras e 25 referências;

- **Imagens em Reumatologia:** Imagens representando manifestações clínicas raras ou de particular interesse podem ser submetidas (no máximo 4). O texto acompanhante não deverá exceder as 500 palavras e 5 referências
- **Cartas ao Editor:** As Cartas ao Editor deverão constituir um comentário crítico a um artigo da Revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. O texto não deverá exceder as 600 palavras, uma Figura/Tabela e um máximo de 10 referências.

Tabelas: As Tabelas a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração romana. Cada Tabela deverá possuir um título e não deverá apresentar linhas verticais. As linhas horizontais só deverão ser usadas como separadores de título e subtítulos. Todas as abreviaturas usadas devem ser explicadas na parte inferior da Tabela.

Figuras: As Figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe e apresentar legendas. Cada Figura deve ser importada individualmente em format JPEG ou TIFF de alta qualidade. O Editor reserva o direito de agrupar Figuras ou alterar o seu tamanho de modo a rentabilizar o uso da páginas.

Referências: As Referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto e em *superscript*. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*. Nas Referências com 6 ou menos autores, todos devem ser nomeados. Nas Referências com 7 ou mais autores, devem ser nomeados os 3 primeiros seguidos de et al. Os números de página inicial e final devem ser totalmente apresentados (ex. 565-569 e não 565-9). Não indicar o número da Revista nem o mês da publicação. As Referências correspondentes a trabalhos não publicados, apresentações ou observações pessoais, devem ser inseridas no próprio texto (em parenthesis) e não como Referências convencionais. Os autores são responsáveis pela exactidão das Referências apresentadas.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de Referências:

Revista

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo. Nome da Revista Ano; Volume: Página (s).

Ex: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright C. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 195-197.

Artigo publicado online (inserir DOI)

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo. Nome da Revista Published Online First: data. doi.

Ex: Merkel PA, Curthbertson D, Hellmich B et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758.

Capítulo de livro

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Nome(s) e iniciais do(s) editor(es) medico(s). Título do livro. Cidade: Nome da casa editorial, ano de publicação: primeira a última página do capítulo.

Ex: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MD, ed Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. New York: Raven Press, 1991: 177-178.

Livro

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editorial, ano de publicação: página(s).

Ex: Lorig K. Patient Education. A practical approach. St Louis: Mosby-Year Book, 1992: 51.

Documento electrónico

Título do documento. <http://address>. Data de acesso.

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direcção-Geral da Saúde – Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005. <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Accessed in January 25th 2008.

Agradecimentos

Incluir nesta secção agradecimentos a pessoas que tenham contribuído para o trabalho mas sem autoria. Instituições ou fontes de apoio financeiro também poderão aqui ser indicadas.

Critérios de Revisão

Os artigos submetidos serão enviados a Revisores especializados no tema do artigo. Os critérios de aceitação de um artigo para publicação têm em consideração a qualidade e originalidade do artigo apresentado, a excelência na redacção e organização do mesmo e o potencial impacto na literatura médica

Todos os artigos aceites para publicação serão mantidos e apresentados como “*online-first*” até que os Editores os seleccionem para integrar um número específico da Revista.

Revisão de provas

Os autores dos artigos aceites para publicação receberão uma versão digital da prova do artigo para valiação. Assim, as provas devem ser revistas durante as 72h que sucedem a sua recepção. Os autores devem verificar o texto, Figuras, Tabelas, Legendas e Referências, e contactar os Editores no caso em que sejam necessárias alterações. Apenas pequenas alterações e correcções tipográficas são permitidas nesta fase.

Direitos de autor

Após aceitação para publicação, os autores transferem para a ARP os direitos de autor do manuscrito.